Münster 1936 No 293 Med DiSS

Aus der chirurgischen Klinik der medizinischen Akademie Düsseldorf
Leiter: Professor Dr. E. K. Frey.

Ueber die Wirkung intravenöser und intramuskulärer Kallikreininjektionen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines
Doktor medicinae

vorgelegt der
Medizinischen Akademie zu Düsseldorf
in Gemeinschaft mit der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster.

Von

Else Sackers

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1936

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf u. der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: Manteufel,
Rektor der Medizinischen Akademie Düsseldorf.

gez.: Jötten,
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster.

gez.: Frey,
1. Berichterstatter.

gez.: Coenen,
2. Berichterstatter.

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Dezember 1935.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen guten Eltern!

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.

II. Hauptteil:

A. Methodik.

B. Ergebnisse der Leerversuche (d. h. ohne Kallikrein).

C. Ergebnisse der Untersuchung nach Verabreichung von handelsüblichem Padutin, mäßig und sehr konzentriertem Kallikrein.

1. Subjektives Befinden der Patienten.

2. Objektive Befunde:
Blutdruck und Kapillarwirkung.
Puls und Atmung.
Temperatur.
Blutbild.
Blutzucker.
Harnsekretion und -konzentration, Phosphatbestimmung im Harn.

D. Besprechung der Wirkungsunterschiede der verwendeten Kallikreinpräparate.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0245

Einleitung.

E. K. Frey (1, 2, 3, 4) fand im Jahre 1926, daß die intravenöse Injektion des Harnes von Menschen und Tieren bei einem an ein Frank-Petter'schen Manometer angeschlossenen Hund eine ganz charakteristische Veränderung der Carotisdruckkurve hervorruft. In eingehenden Untersuchungen wurde festgestellt, daß diese spezifische Wirkung auf den Kreislauf von einer ganz bestimmten Substanz verursacht wird, die nach besonderen Methoden auch im Blut stets nachweisbar ist (5). Es konnte gezeigt werden, daß die Ausscheidung dieser Substanz im Harn auf ein Minimum herabsinkt, wenn die Bauchspeicheldrüse entfernt wird (6). Dies zusammen mit der Tatsache, daß die Substanz in großen Mengen in der Bauchspeicheldrüse nachweisbar ist (7), ergab, daß das Pankreas ihr Quellgebiet ist. Die Substanz erhielt daher den Namen Kallikrein. Das Kallikrein gehört zu den wirksamsten Substanzen, die wir überhaupt kennen. Schon ein Gamma der reinen Substanz vermag bei der intravenösen Injektion eine gut meßbare Kreislaufwirkung hervorzurufen. Diese außerordentlich wirksame Substanz kann natürlich nicht in größeren Mengen aktiv im Blute vorkommen. Sie findet sich dort an einen stets im Ueberschuß vorhandenen Stoff gebunden in inaktiver Form. Der Organismus vermag nach Bedarf gebundenes Kallikrein in Freiheit zu setzen, z. B. bei erhöhter Muskeltätigkeit durch pH-Verschiebung des Blutes nach der sauren Seite (8).

Die pharmakologische Analyse der Wirkung des Kallikreins durch E. K. Frey und H. Kraut (4) bezog sich auf die Erscheinungen, welche durch Injektion physiologischer, also kleiner Kallikreinmengen hervorgerufen wurden. Zu den wichtigsten Ergebnissen gehören: die Gefäße der Lunge, Haut und Muskulatur werden erweitert und dadurch der Blutdruck gesenkt. Die Schlagzahl des Herzens wird erhöht, die Auswurfsmenge und damit auch das Minutenvolumen werden vergrößert. Die Kranzgefäße werden erweitert.

Die gewonnenen Erkenntnisse ließen sich erfreulicherweise in der Therapie, z. B. bei Ernährungsstörungen von Geweben, des essentiellen Hochdrucks usw. mit Erfolg verwerten (3). Die angeführten Tatsachen zeigen, daß dem Kallikrein für die Blutversorgung und Blutverteilung eine außerordentliche Bedeutung zukommt. Es wurde aber auch nachgewiesen, daß das Hormon auch in das Getriebe des

Stoffwechsels eingreift, daß es z. B. unter bestimmten Bedingungen den Blutzuckerspiegel herabzusetzen vermag (9, 10). Es wird also nicht nur die Blutbewegung beeinflußt, sondern in bestimmter Weise auch die Blutzusammensetzung.

Der Physiologe Szakall (11, 12, 13) fand bei intravenöser Verabreichung verhältnismäßig großer Kallikreinmengen beim Hund eine ganze Reihe bemerkenswerter Erscheinungen. Es kommt zu Temperaturerhöhungen, Diurese, Abnahme der Harnacidität, Verminderung der Alkalireserve des Blutes und Erhöhung des Grundumsatzes. Gleichzeitig tritt große Veränderung des Phosphatgehaltes von Blut und Harn auf. Das Blutbild ändert sich in charakteristischer Weise: bald nach der Injektion tritt eine starke Leukopenie auf, die sich dann plötzlich in eine außerordentlich starke Laukocytose verwandelt. In der Phase der akuten Blutdrucksenkung strömt das Blut in die peripheren Gefäße; das Splanchnicusgebiet wird blutärmer. Dieser Zustand ist der von E. K. Frey und H. Kraut bei Anwendung kleiner Kallikreindosen beschriebene. Bei intravenöser Zufuhr großer Kallikreinmengen folgt dieser Phase aber eine zweite, in der das Blut vermehrt in das Splanchnicusgebiet hineinströmt, während die Peripherie blutleerer wird, was bis zum Schüttelfrost führen kann. Das Einströmen des Blutes in das Splanchnicusgebiet bewirkt eine Erhöhung seiner Organleistungen.

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit die am Hund beobachteten Erscheinungen auch beim Menschen auftreten.

Hauptteil.

A. Methodik.

Die untersuchten Personen waren meist gesund und blieben während der Versuchszeit, die im allgemeinen zwischen 8.30 und 12 Uhr lag, nüchtern. Die Kallikreininjektion wurde jeweils um 8.30 Uhr gemacht; die Beobachtungen wurden aber noch während des ganzen übrigen Tages bis etwa 18 Uhr unter den im Folgenden dargestellten Gesichtspunkten fortgesetzt. Verschiedentlich ging dem Hauptversuch ein Leerversuch voraus, d. h. die Patienten wurden unter gleichen Bedingungen aber o h n e Kallikreinzufuhr während eines Tages untersucht.

Zur Injektion verwendeten wir zunächst Kallikrein, das 5 K. E.[1]) in 1 ccm Lösung enthielt. Diese Ampullen enthalten außer Kallikrein zur Desinfektion geringe Mengen von m-Cresol (0,1 %). Die ersten Versuche wurden mit 2 K. E. vorgenommen, die Dosis wurde dann bis auf 25 K. E. intravenös und 90 K. E. intramuskulär gesteigert. Die Ergebnisse waren zunächst, besonders bezüglich des Blutbildes und der Temperatur, ziemlich uncharakteristisch. Darum wurden die Versuche mit einem, für diesen besonderen Zweck hergestellten, sehr konzentrierten Präparat weitergeführt, das 30 K. E. in 1 cmm enthält, und es ergaben sich dann überraschende und gleichmäßige Befunde. Im ganzen sind 60 Injektionen gemacht worden, davon 42 mit dem weniger konzentrierten, 18 mit dem konzentrierten Padutin. In 10 Fällen wurde nur Blutdruck, Puls und Temperatur gemessen, in 45 Fällen wurden alle etwaigen Veränderungen bezügl. Blutdruck, Puls, Temperatur, Blutbild und Harn beobachtet, 30mal wurde der Blutzucker bestimmt. Bei 5 Patienten mußte der Versuch aus technichen Gründen vorzeitig abgebrochen werden.

Das Präparat wurde intravenös verabreicht, jedoch wurden zum Vergleich auch einige intramuskuläre Injektionen gemacht. Die Injektionsdauer betrug durchschnittlich 20—30 Sekunden.

B. Ergebnisse der Untersuchung im Leerversuch, d. h. o h n e Padutin.

Die Messung von Puls, Atmung und Temperatur ergab im Leerversuch gleichbleibende Werte, sodaß es sich erübrigt, sie kur-

[1]) K. E. = Kallikreineinheit. 1 K. E. ist in etwa 5 ccm gesunden menschlichen Harnes enthalten.

venmäßig darzustellen. Der Blutdruck zeigte leichte Schwankungen und war zu Beginn des Versuches systolisch immer um 15 bis 25 mm Hg höher als im weiteren Verlauf des Tages. Das ist bei der mehr oder weniger ausgeprägten Labilität des Gefäßsystems nicht verwunderlich und zum Teil sicherlich auf die Erregung des Patienten zurückzuführen. Die Leukocyten fielen im Laufe von 3 Stunden durchschnittlich um 1000 bis 1500 in 1 cmm; das ist vielleicht mit dem Nüchternzustand des Patienten in Zusammenhang zu bringen. Die Harnausscheidung und -konzentration zeigten selbstverständlich die normalen Werte des Gesunden.

C. Ergebnisse der Untersuchung nach Verabreichung von handelsüblichem Padutin, mäßig und sehr konzentriertem Kallikrein.

Subjektives Befinden der Patienten.

Bei den 60 Injektionen, die gemacht wurden, konnte festgestellt werden, daß das subjektive Befinden der Patienten bei der intravenösen Injektion lediglich von der Zahl der injizierten Einheiten und der Geschwindigkeit der Injektion abhing. Zwar scheint auch die Konstitution und der augenblickliche Zustand des Patienten eine gewisse Rolle zu spielen. So erwiesen sich Frauen etwas empfindlicher gegen Kallikrein in größeren Mengen als Männer, bei kachektischen Patienten zeigten schon kleinere Dosen starke Wirkung. Durchschnittlich aber konnte festgestellt werden:

2 K. E. lösen außer einem Hitzegefühl am Kopf keine unangenehmen Empfindungen aus.

5 K. E. verursachen öfter Kopfweh, „Hämmern", im ganzen Kopf, Schwindelgefühl, Herzklopfen. Die Patienten werden manchmal etwas ängstlich, atmen vertieft; eine Minute nach der Injektion sind diese Empfindungen wieder ganz verschwunden.[2])

Bei 7, 8 und 10 K. E. nehmen die genannten Erscheinungen zu. Es stellt sich gelegentlich Flimmern vor den Augen ein, das Blickfeld wird vorübergehend verschleiert, in einigen Fällen tritt unwillkürliches Tränenträufeln auf. Wiederholt zeigte sich Brechreiz, schlechter Geschmack im Mund; einige meinen, die Mundschleimhaut sei geschwollen, die Zähne täten weh. Etwa 3 Minuten nach der Injektion sind auch diese Erscheinungen vorbei.

Bei Verwendung von 15 und 20 K. E. wird auch die subjektive Wirkung stärker. Die Patienten werden für 3—5 Minuten benommen, unruhig und reagieren kaum auf Fragen. Es machen sich starke

[2]) Einige Patienten mit ernsten Ernährungsstörungen bekommen z. B. 5 K. E. zweimal täglich ohne die geringsten Erscheinungen.

Druckerscheinungen im Kopf geltend. Noch größere Padutinmengen intravenös zu geben, ist also wegen dieser Nebenerscheinungen nicht mehr zweckmäßig.

Alle die genannten Erscheinungen setzen schon während oder sofort nach der Injektion ein und sind 1—2, bzw. 5 Min. p. i. vorüber. Die Patienten fühlen sich dann wieder vollkommen wohl. Einen wesentlichen Unterschied ergaben aber die Erfahrungen mit dem konzentrierten Kallikrein. Die oben beschriebenen, sofort auftretenden Erscheinungen waren bei beiden Präparaten die gleichen, aber die Folgeerscheinungen waren andere. Während nach Verabreichung des weniger konzentrierten Präparates (5 K. E. in 1 ccm) nur manchmal eine geringe Müdigkeit und ein leichter Kopfschmerz zurückblieb, die Patienten sich aber sonst ganz gesund und beschwerdefrei fühlten, trat nach der Injektion des konzentrierten Präparates g e n a u e i n e S t u n d e später ein ausgesprochenes Unwohlsein ein, das umso stärker empfunden wurde, je größer die angewandte Kallikreinmenge war. Noch bis zum späten Nachmittag, also 8—9 Std. post inj., machten die Patienten einen mitgenommenen Eindruck, der in der 2.—4. Stunde nach der Einspritzung des Kallikreins besonders auffallend war. Auch der Brech- und Würgreiz, den die Patienten schon während der Injektion verspürten, trat in dieser Zeit wieder auf, auch bestand tagsüber meist Appetitlosigkeit. Heftige Kopfschmerzen, von der Stirn ausgehend bis ins Hinterhaupt, wurden durch 2mal 0,3 Pyramidon schnell behoben. Bei einer Patientin trat 1 Stunde p. i. ein deutlicher Ischiasschmerz auf, der etwa ½ Stunde anhielt. (Vor 2 Jahren machte die Patientin eine Ischiaskur durch, war aber seitdem gänzlich beschwerdefrei). Bei einer anderen Patientin trat während der Injektion ein heftig klopfender Schmerz in der gleichzeitig bestehenden Handphlegmone auf, der sich von der Volarfläche der Hand über die Beugeseite des Armes bis zur Achselhöhle ausbreitete. Eine andere Patientin klagte über „ziehende“ Schmerzen in beiden Knien; (Nebenbefund der klinischen Diagnose: „Arthritis deformans“).

Durch i n t r a m u s k u l ä r e Injektionen wurde das subjektive Befinden weder bei kleiner noch bei großer Dosis (90 K. E.) verändert. Auch das konzentrierte Präparat, intramuskulär gegeben, übte keinen merklichen Einfluß auf das Befinden aus.

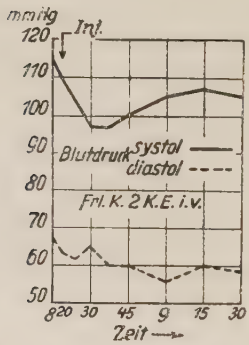
Objektive Befunde.

B l u t d r u c k.

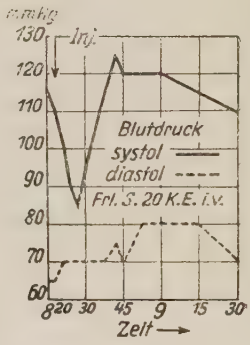
Methodik: Messung mit einem Quecksilbermanometer nach Riva-Rocci. Der R. R. wurde fortlaufend geprüft, bis er seinen Ausgangswert wieder erreicht hatte, dann alle halbe Stunde bis zum Abend des Untersuchungstages.

Wie in allen früheren Versuchen (1), so erwies sich auch bei diesen Untersuchungen das Padutin als ausgesprochen blutdrucksenkender Stoff. Die Messung des Blutdrucks ergab bei intravenöser Injektion aller Kallikreinpräparate die gleichen Resultate. Die Reaktion war so rasch, daß schon während der Injektion der systolische Druck steil abfiel. Der diastolische Druck fiel nicht so stark, sodaß in allen Fällen die Blutdruckamplitude zunächst kleiner wurde. Aus den folgenden Kurven, die beispielsweise angeführt werden, geht das deutlich hervor.

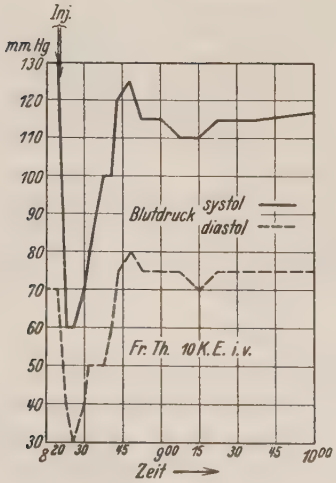
Kurve 1. Frl. K. 2 K. E. (i. v.)
„ 2. Frl. S. 20 K. E. (i. v.)
„ 3a. Fr. Th. 10 K. E. (i. v.) 4. 12. 33.
„ 3b. Fr. Th. 10 K. E. (i. v.) 8. 12. 33.
„ 4. Herr H. 20 K. E. (i. v.).



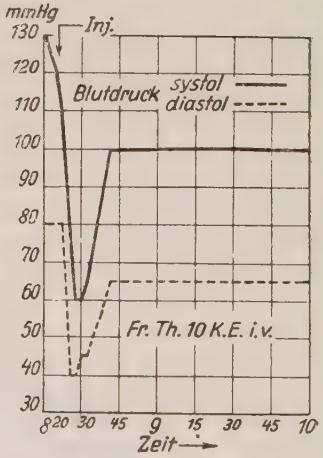
Kurve 1.



Kurve 2.



Kurve 3a.



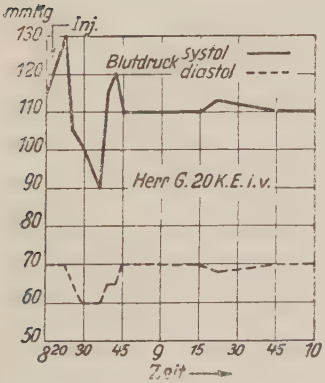
Kurve 3b.

Kurve 1 beweist, daß schon eine kleine Dosis Padutin in diesem Sinne wirkt.

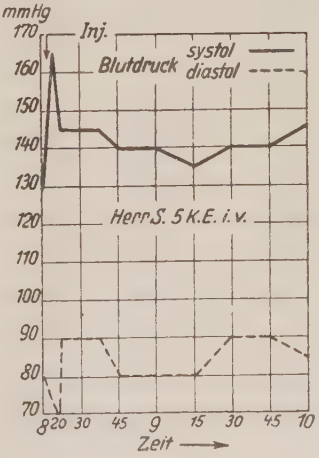
Kurve 2 zeigt dieselbe Wirkung in stärkerem Maße.

Kurve 3a zeigt, daß schon bei 10 K. E. der Gesunde in einen kollapsähnlichen Zustand kommen kann. Eine so starke Reaktion wurde aber bei diesen Untersuchungen nur in 2 Fällen gefunden. — Aus diesen Tabellen, denen noch rund 40 mit ähnlichem Kurvenverlauf beigefügt werden könnten, erhellt, daß die Kreislaufwirkung des Kallikreins nicht ausschließlich von der Menge der injizierten Einheiten oder der Konzentration des Präparates abhängt. Es müßte dann z. B. die Wirkung in Fall 2 gegenüber Fall 1 bei einer Differenz von 18 K. E.! eine viel größere sein. Vielmehr muß man annehmen, daß es eine individuelle Bereitschaft für die Wirkung des Kallikreins gibt, (die vielleicht durch geringe Verschiebungen des pH des Blutes oder durch eine besondere Einstellung des vegetativen Systems bedingt sein könnte.) In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß dieselbe Menge Kallikrein demselben Patienten an verschiedenen Tagen in einer Zeiteinheit injiziert, die gleiche Blutdruckkurve ergibt (vergl. 3a und b). Die gleiche Dosis aber an verschiedene Patienten unter gleichen Bedingungen verabreicht, ergibt verschiedene Kurven (vergl. 2 und 4). Verschiedene Mengen Kallikrein demselben Patienten an verschiedenen Tagen injiziert, ergibt verschiedene Blutdruckkurven.

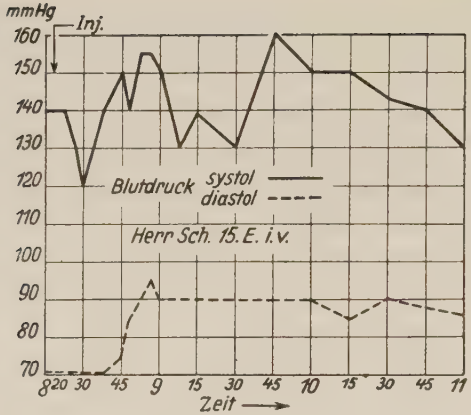
Mehrere Patienten reagierten mit einer Steigerung des Blutdrucks zu Beginn der Injektion. Dieser Befund läßt an der blut-



Kurve 4.



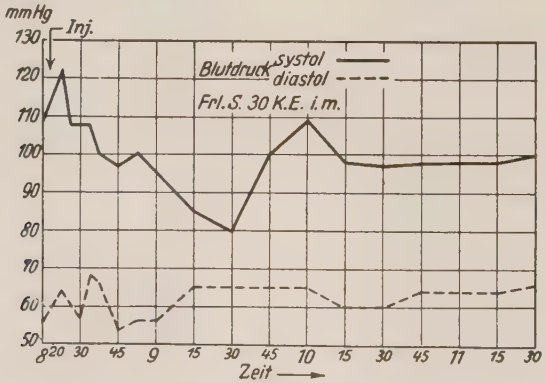
Kurve 5.



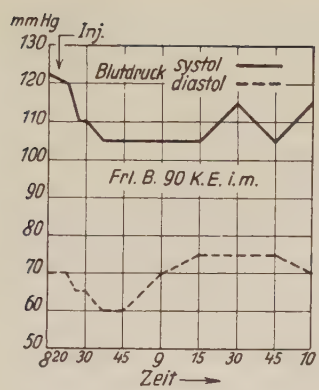
Kurve 6.

drucksenkenden Fähigkeit des Padutins nicht zweifeln, da die darauf folgende Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung umso deutlicher in Erscheinung tritt (Kurve 4). In der Narkose tritt diese initiale Steigerung nicht auf.

Bei einem Patienten erfolgte eine Steigerung des Blutdrucks um 35 mm Hg während der Injektion, er blieb auch eine kurze Zeit noch leicht erhöht (Kurve 5). Ein anderer Patient reagierte ebenfalls mit einer Blutdrucksteigerung, die die Senkung während der Injektion bei weitem überwog (Kurve 6). Es läßt sich diese anfängliche oder dauernde Steigerung des Blutdrucks nach der intravenösen Verabreichung von Padutin nicht einfach durch einen besonderen Erregungszustand des Patienten erklären, da sie sich bei den am wenigsten ängstlichen Patienten findet. Es muß vielmehr eine Veränderung



Kurve 7.



Kurve 8.

des vegetativen Systems angenommen werden, da in den letzten beiden Fällen geradezu eine „Inversion" der sonst üblichen Kallikreinwirkung eintrat. Solche Beobachtungen sind ja auch vom Adrenalin bekannt (14), das bei ausgesprochenen Vagotonikern keine Steigerung, sondern eine Senkung des Blutdrucks hervorruft. R. Kohn und E. P. Pick (15) beschreiben eine Blutdrucksenkung durch Adrenalin, wenn die Gefäße unter v a g a l e n Impulsen stehen, wie es z. B. nach Vorbehandlung mit Acetylcholin der Fall ist. J. Bauer und A. Fröhlich (16) beobachteten eine Umkehr der Adrenalinwirkung bei Anwendung von hohen toxischen Dosen. Da das Kallikrein als ein Antagonist des Adrenalins aufzufassen ist, so kann man auch hier annehmen, daß das Padutin bei Sympathikotonikern eine geringere oder umgekehrte Wirkung auf den Blutdruck ausübt. Auch vom Padutin ließ sich feststellen, daß bei intravenöser Verabreichung h o h e r Dosen die depressorische Wirkung abnahm und eher einer Reizung der Vasomotoren Platz machte.

Die intramuskuläre Injektion des konzentrierten und des Präparates, welches 5 K. E. pro ccm enthält, ergaben eine einwandfreie Blutdrucksenkung, die aber erst eine Viertel- bis eine halbe Stunde p. i. eintrat, aber von umso längerer Dauer war. Durchschnittlich war 2—3 Stunden nach der intramuskulären Injektion der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht, so daß wohl für die t h e r a p e u t i s c h e V e r w e n d u n g der blutdrucksenkenden Wirkung des Padutins die intramuskuläre Injektion in Frage kommt, (wie auch aus einer früheren Arbeit von Frey (3) schon hervorgeht). Aus den Beobachtungen, die bei der Blutdruckkontrolle gemacht wurden, kann wohl der Schluß gezogen werden, daß durchschnittlich die größte Wirksamkeit des Kallikreins bei 10—15 K. E. intravenös, 20—30 K. E. intramuskulär liegt, und daß bei noch weiterer Steigerung der Dosis

der Einfluß des Padutins auf den Blutdruck abnimmt. So ergaben z. B. 90 K. E. intramuskulär keine bedeutsame Blutdrucksenkung mehr (Kurve 8).

Kapillarwirkung.

Es ist selbstverständlich, daß am Krankenbett eine exakte Prüfung der Blutverteilung während der Kreislaufwirkung unmöglich war. Aber es ließ sich feststellen, daß während der plötzlichen Blutdrucksenkung nach Kallikrein die Patienten zunächst blaß wurden. Etwa 1 Minute nach Beginn der Injektion, wenn der niedrigste Punkt der Blutdrucksenkung erreicht war und der Druck wieder anstieg, begann eine deutliche Erweiterung und Füllung der Kapillaren. Es verläuft also auch die Blutdrucksenkung nach Padutin beim Menschen zweiphasisch. Nach Frey und Kraut (4) beruht die erste Phase auf einer Volumenzunahme und Stauung im kleinen Kreislauf. Dadurch wird dem linken Herzen weniger Blut zugeführt und die Peripherie wird zunächst blutarm. In der zweiten Phase nimmt die Auswurfsmenge des Herzens zu durch Entleerung der überfüllten Lungenkapillaren und gesteigerte Herzaktion. Der Blutdruck steigt wieder an, obwohl die Gefäße noch unter der depressorischen Wirkung des Padutins stehen, und die Hautkapillaren füllen sich. — Diese zweiphasische Wirkung ist auch von anderen blutdrucksenkenden Mitteln beschrieben worden. K. Zipf (17) berichtet es vom frisch defibrinierten Blut, als dessen drucksenkende Komponente die Adenylsäure (18) erkannt worden ist. Die Amerikaner: Hartman, Evens, Walker (19) haben die Beobachtung gemacht, daß auch das Cholin und sein stärker wirksames Derivat, das Acetylcholin, den Tonus der Gefäße zweiphasisch verändert. Vom Histamin berichten Dale und Laidlaw (20), daß es einen Kollaps hervorrufen kann durch Sperre des Blutes in den Lungengefäßen. Das linke Herz pumpt also praktisch leer; erst langsam nimmt das Lungenvolumen wieder ab und die Auswurfsmenge des Herzens zu. Das Blut wird also in die erweiterten Gefäße und Kapillaren der Peripherie geworfen und der Blutdruck steigt, um dann nochmal erneut aber langsam zu sinken. Auch alle adenosinartigen Stoffe (21) wirken in diesem Sinne auf den Blutdruck.

Daß wir es im Kallikrein mit einem körpereigenen Stoff zu tun haben, ist durch mehrere Arbeiten bewiesen worden (22). Es zeichnet sich auch durch eine eigenartige Kapillarwirkung aus, die durch starke Rötung des Gesichtes, des Halses und der Brust in Erscheinung tritt. Schon bei 2 K. E. i. v. und noch viel deutlicher bei größeren Dosen wurde diese Kapillarerweiterung beobachtet und fand sich sowohl nach Verabreichung des konzentrierten wie auch des

weniger konzentrierten Kallikreins. Die sichtbare Rötung der Haut ist teils diffus, teils groß- oder kleinfleckig, am stärksten am Kopf, und reicht in der Regel bis zur 3. Rippe vorn und hinten bis zur Mitte der Scapula. An Bauchhaut und Extremitäten konnte makroskopisch keine deutliche Erweiterung der Kapillaren beobachtet werden. Die beschriebene Rötung der Haut hält solange an, wie die Patienten die Wirkung der Injektion im Kopf verspüren (s. oben!), die sicherlich auch auf die Erweiterung der Hirngefäße und Hirnkapillaren (3, 4) zurückzuführen ist. Geht die Erweiterung der Kapillaren zurück, so sehen die Patienten zunächst blaß aus, aber schon nach etwa 5 Minuten bis ¼ Stunde haben sie ihr gewöhnliches Aussehen wieder.

Aus der Arbeit von Friedländer (23) geht hervor, daß die Kapillaren nicht kompensatorisch erweitert werden, sondern daß das Kallikrein direkt an den Kapillaren angreift. Das haben auch Feldberg und Schilf (24) für Histamin bewiesen und Hartman, Even und Walker (19) halten auch das Acetylcholin für ein Kapillargift. Das frisch defibrinierte Blut, also die Adenylsäure, soll nach K. Zipf und E. Wagenfeld (25) eine Schädigung der Kapillarendothelien mit erhöhter Durchlässigkeit der Kapillarwand und Oedembildung verursachen. V. Scily (26) beobachtete nach Eigenblutinjektion Hyperämie, Oedem und Lymphzellenaustritt am Auge. In einer Arbeit von v. Scily und Bietty (27) ist eine Kapillargiftwirkung durch Praephyson und Praehormon beschrieben worden, die ein Oedem an den Chorioidealgefäßen hervorgerufen hat. Aehnlich werden auch die Verhältnisse nach Kallikrein bzw. Padutin liegen, da bei Verwendung sehr großer Dosen die Conjunctiva stark hyperämisch wird, eine unwillkürliche Tränensekretion einsetzt und der Patient undeutlich und verschwommen sieht. Auch diese Erscheinung an den Augen ist mit der Kreislaufwirkung nach wenigen Minuten vorüber. Nach der intramuskulären Injektion wurde selbst bei großer Dosis (90 K. E.) keine Rötung der Haut, also keine sichtbare Kapillarwirkung beobachtet.

Puls.

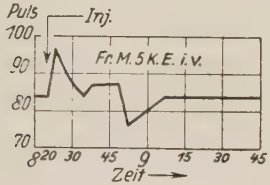
Im normalen physiologischen Geschehen wird die Blutversorgung der Gewebe gewährleistet durch das Zusammenspiel von Herzaktion und Gefäßen. Man könnte also auch hier annehmen, daß das Herz auf die Veränderung des Gefäßtonus, d. h. die veränderte Blutfüllung der Peripherie, kompensatorisch reagiert. Tatsächlich tritt während der Blutdrucksenkung, also schon während der intravenösen Injektion, eine Steigerung der Pulsfrequenz auf. Der Puls wird für einige Sekunden voll und gespannt, wird dann klein und frequent. Die Pulszahl steigt entsprechend der Zahl der Einheiten (s. Kurven!), unabhängig von der Konzentration des Präparates, vorausgesetzt,

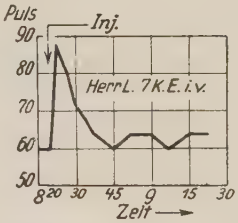
daß die Geschwindigkeit der Injektion die gleiche ist. Die Steigerung der Frequenz beträgt, wie aus den beispielsweise angeführten Kurven ersichtlich, bei intravenöser Injektion von

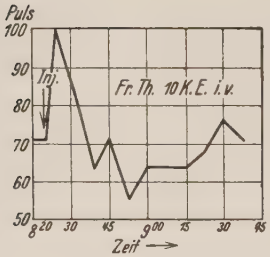
5	K. E. durchschnittlich	10—12 %
10—15	K. E. „	40 %
20	K. E. „	50 %
25	K. E. „	55 %.

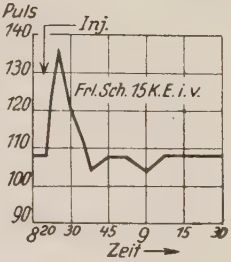
Da die Blutdrucksenkung nach Kallikrein nicht so sehr von der Zahl der Einheiten abhängt (s. oben!), die Pulsfrequenz aber parallel mit der Dosis steigt, so kann man vermuten, daß das Padutin die Herzaktion unabhängig vom Blutdruck beeinflußt. Ob diese Wirkung central oder an den automatischen Centren im Herzen selbst geschieht, oder durch die beträchtlich vermehrte Durchblutung des Herzmuskel verursacht wird, bleibt dahingestellt.

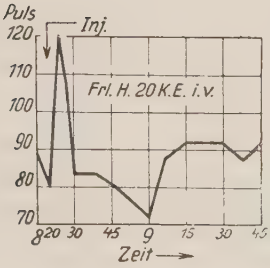
Pulskurven.

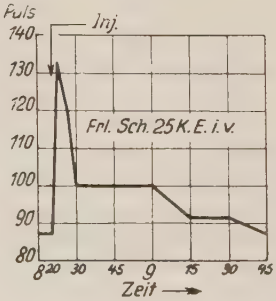












Die Pulsbeschleunigung beginnt wenige Sekunden nach der Injektion und nimmt dann sehr plötzlich zu. Die Aktion bleibt aber gleichmäßig beschleunigt und weist keine Extrasystolen auf. Hierin unterscheidet sich das Kallikrein wesentlich vom Histamin, das eine starke Arhytmie und Extrasystolen (28) hervorruft. Die Adenylsäure (18) macht keine Veränderung der Schlagfrequenz, führt vielmehr bei toxischen Dosen zum Herzstillstand. Die Pulsfrequenzsteigerung nach Padutin ist nur eine kurzdauernde. Sie erreicht ihren Höhepunkt schon etwa 1 Minute p. i., fällt dann langsam ab und ist nach einer Viertelstunde wieder auf dem Ausgangswert. — Die später im Laufe des Tages wieder auftretende leichte Pulsbeschleunigung ist nicht mehr auf das Kallikrein, sondern auf die Temperaturerhöhung zurückzuführen (s. unten!).

Die intramuskuläre Injektion von Padutin bewirkt beim Gesunden keine Pulsveränderung.

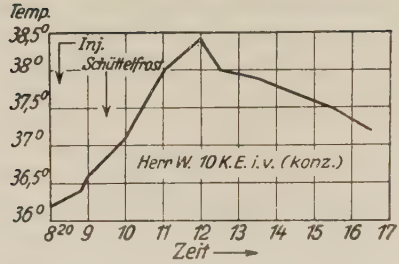
Atmung.

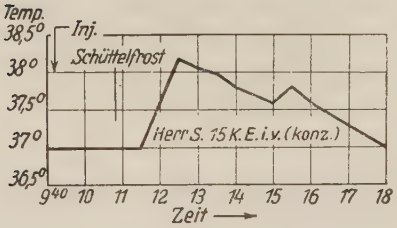
Es ließ sich auch ein Einfluß des Padutins auf die Atmung feststellen. Gleichzeitig mit der Rötung der Haut und der subjektiven Veränderung des Befindens, also in der zweiten Phase der Blutdrucksenkung, beginnen die Patienten vertieft und hörbar zu atmen. Auch diese Erscheinung steigert sich parallel der injizierten Dosis bei allen Kallikreinpräparaten. Bei der Injektion von großen Dosen wird das Atmen so schwer und vertieft und leicht beschleunigt, daß es dem Kußmaul'schen Atemtypus gleicht. Diese Erscheinung könnte auf die vermehrte Füllung der Hirngefäße und -kapillaren zurückzuführen sein. Diese Veränderung des Atemtypus, die sich nur bei intravenöser Injektion von Kallikrein findet, ist mit der kurzdauernden Kreislaufwirkung auch vorbei. Sie geht allmählich in die normale Atmung über.

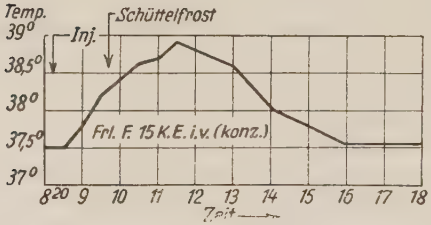
Temperatur.

In der ganzen Untersuchungsreihe wurde nach intravenöser und intramuskulärer Injektion von Kallikrein die Temperatur gemessen. Im Tierversuch am Hund ergaben schon 7 K. E. i. v. injiziert bedeutende Temperaturerhöhung und Schüttelfrost. Beim Menschen ließ sich diese Erscheinung nach Verabreichung des weniger konzentrierten Präparates (5 K. E. in 1 ccm) weder bei kleiner noch bei großer Dosis bestätigen, selbst wenn die Geschwindigkeit der Injektion maximal gesteigert wurde. 40 Messungen dieser Art ergaben keine Temperaturerhöhung, im Gegenteil wurde durchschnittlich die Temperatur im Laufe der ersten 3 Stunden um 0,2 Grad gesenkt. Wesentlich anders wurden die Ergebnisse nach Verabreichung des konzentrierten Kallikreins (30 K. E. in 1 ccm). Es trat dann, ähnlich

Fieberkurven.





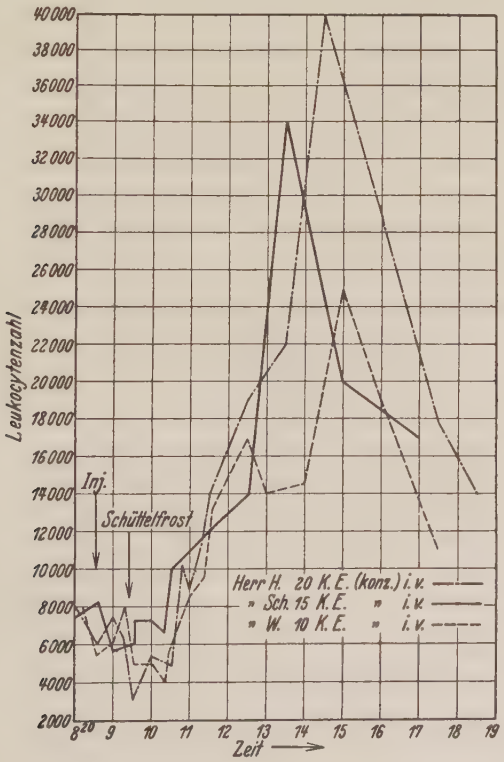


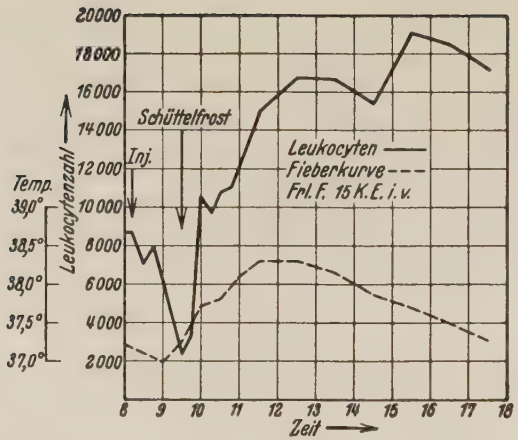
wie im Tierversuch, Temperatursteigerung und Schüttelfrost ein. Ungefähr ¾—1 Stunde nach der Injektion begann ein leichtes Frieren, mit Kopfschmerz und Unruhe setzte das oben beschriebene Krankheitsgefühl ein. Genau 1 Stunde nach der Injektion stellte sich regelmäßig mehr oder weniger heftiger Schüttelfrost ein. Die gleichzeitige Fiebermessung ergab, daß die Temperatur bereits ½ Stunde nach der Injektion, in 2 Fällen erst nach dem Schüttelfrost zu steigen begann, in ziemlich steiler Kurve anstieg, nach 2½—3 Stunden in allen Fällen ihren Höhepunkt erreichte und dann lytisch wieder abfiel. Durchschnittlich war abends um 6 Uhr der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht. Aus den angeführten Kurven ist zu ersehen, daß bei intravenöser Verabreichung von 10—15 K. E. die Temperaturerhöhung am beträchtlichsten ist, vorausgesetzt, daß die Injektion in 20—30 Sek. gemacht ist. Verringert man aber die Geschwindigkeit der Injektion, so nimmt auch die Wirkung auf die Temperatur ab. So lösten z. B. 10 K. E. in 1 Minute injiziert nur

eine Temperaturerhöhung von 0,5 Grad aus, dagegen bewirkten bei derselben Patientin 10 K. E. in 10 Sek. injiziert eine Temperatursteigerung um 2,1 Grad. Echter Schüttelfrost wurde aber nur bei 15 K. E. beobachtet, dagegen vermochten 10 K. E. schnell injiziert nur ein heftiges Frieren hervorzurufen. Wurde die Injektionsgeschwindigkeit bei 15 K. E. und mehr bedeutend verringert, so trat auch da kein echter Schüttelfrost mehr auf, sondern nur ein Frieren, das etwa ½ Std. anhielt. Aus diesen Befunden geht hervor, daß das konzentrierte Kallikrein, intravenös verabreicht, weitgehendst in das physiologische Geschehen des Körpers eingreift und eine bedeutende Umstimmung bewirkt.

Blutbild.

Das gleichzeitige Prüfen der Leukocyten ergab ebenfalls beachtenswerte Resultate. Nach der intravenösen Injektion des nicht konzentrierten Präparates ergab sich in 30 Fällen eine anfängliche Leukopenie und dann entsprechend der vermehrten Menge des Medi-





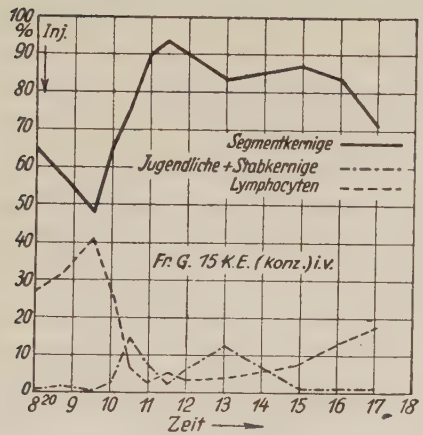
kamentes eine Steigerung der Leukocytenzahl, die aber selbst bei 20 K. E. nur 50—80 % betrug und nach 3 Stunden schon vorüber war.

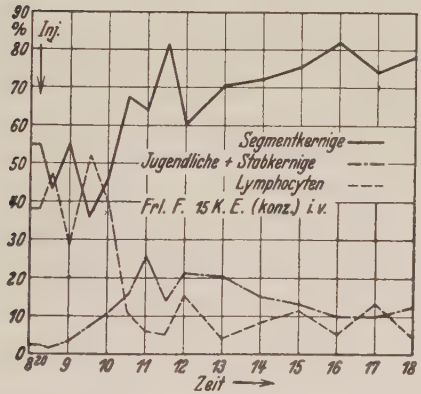
Wesentlich deutlicher wurde die Wirkung des Kallikreins auf das weiße Blutbild nach Verabreichung des konzentrierten Präparates. Hier war die Leukopenie eine ganz beträchtliche. Sie begann sofort nach der Injektion, erreichte unmittelbar vor dem Schüttelfrost ihren niedrigsten Wert, der etwa 2000 Leukocyten in 1 cmm betrug. Diese Leukopenie bestand fort, bis der Schüttelfrost vorüber war, abweichend von Szakall (12), der im Tierversuch erst während des Schüttelfrostes eine Leukopenie fand. Sogleich nach dem Schüttelfrost begann eine plötzliche Leukocytose, die die oben gefundenen Resultate bedeutend überwog und eine Steigerung um 20 000—30 000 Leukocyten = 400—500 % bewirkte. Diese Leukocytose hatte durchschnittlich ihren Höhepunkt 4—6 Stunden nach der Injektion erreicht und nahm dann stündlich um mehrere Tausend ab, so daß abends die Leukocytenzahl noch um 50—100 % vermehrt war (s. Kurven). Am nächsten Morgen fanden sich wieder die normalen Werte. (Um die Beziehung zwischen Fieber und Leukocyten deutlicher zum Ausdruck zu bringen, sind von der Patientin F. beide Kurven in ein System eingezeichnet worden.)

Die Wirkung des Kallikreins auf das weiße Blutbild ist umso stärker, je größer die Dosis gewählt wird. Aber die Einwirkung läßt sich auch durch Steigerung der Injektionsgeschwindigkeit beträchtlich erhöhen. So ergaben z. B. auch 5 K. E. i. v. in 10 Sek. injiziert eine Leukocytose von 7600 auf 36 000.

Die intramuskuläre Injektion des konzentrierten Präparates ergab zwar auch eine Leukocytose, aber die Wirkung war selbst bei

Differenzierungskurven.





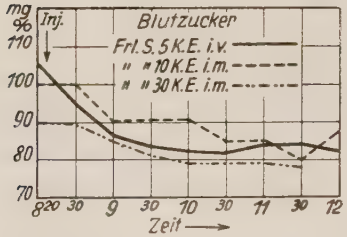
hoher Dosis (75 und 90 K. E.) viel schwächer. Durchschnittlich wurde nur eine Erhöhung um 3—4000 Leukocyten erreicht.

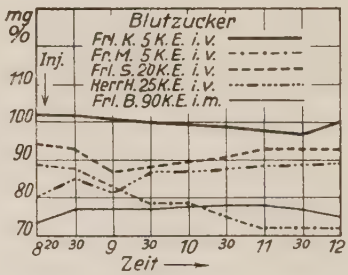
Das rote Blutbild ergab keinerlei Veränderung. Die Zahl der Erythrocyten schwankte nur innerhalb der Fehlergrenze; der Blutabstrich ergab keine pathologischen Formen. Es wurden auch keine jugendlichen Erythrocyten gefunden, die Szakall (12) vom Tierversuch beschrieb.

Differentialblutbild: Der Blutabstrich wurde mit Jenner-Giemsalösung gefärbt. Die Differenzierung der Leukocyten ergab nach Verabreichung des weniger konzentrierten Präparates in der ersten Stunde eine Lymphocytose, dann eine Vermehrung der granulierten Leukocyten. Durchschnittlich aber waren die Ergeb-

nisse nach diesem Präparat sehr uncharakteristisch und wechselnd. Erst die Injektion des konzentrierten Kallikreins führte zu einem eindeutigen Resultat über die Veränderungen des weißen Blutbildes. Es ergab sich anfangs eine geringe Lymphocytose, dann mit Beginn der Leukocytose eine ganz beträchtliche Vermehrung der Granulocyten, zunächst nur der reifen Segmentkernigen und dann auf dem Höhepunkt der Leukocytose eine überraschende Vermehrung der Stabkernigen und jugendlichen Formen um 10—25 % (s. Kurven). Auch dieses Resultat weicht von dem von Szakall (12) ab, der beim Hund nur eine Vermehrung der reifen neutrophilen Leukocyten fand. — Der Leukocytenbefund berechtigt wohl zu folgendem Schluß: die anfängliche Lymphocytose ist nur eine relative, d. h. bei der gleichzeitig bestehenden Leukopenie handelt es sich nur um eine Verminderung der neutrophilen Leukocyten, die Vermehrung der Lymphocyten ist also nur eine scheinbare. Die dann folgende Leukocytose ist eine Granulocytose, bei der es sich aber nicht nur um eine andere Verteilung der Leukocyten handelt, also nicht nur um eine Ausschwemmung von reifen Leukocyten in die Peripherie, wie Szakall (12) es annimmt, sondern das Padutin muß einen besonderen Reiz auf das myeloische System ausüben, da unzweifelhaft eine bedeutende Vermehrung der Jugendformen, also eine Linksverschiebung, besteht. Während der beträchtlichen Granulocytose nehmen die Lymphocyten bis auf 2—5 % ab (s. Kurve). Auch diese Lymphopenie ist eine relative!

Nach diesen Ergebnissen muß man annehmen, daß die intravenöse Injektion von Padutin einen ungeheueren Reiz auf den menschlichen Körper ausübt und durch Mobilisierung der Abwehrkräfte (Leukocyten) im Sinne der Reizkörpertherapie und des künstlichen Fiebers vielleicht zu verwerten ist.





Monocyten, Basophile und Eosinophile verändern sich so uncharakteristisch, daß sich ihre graphische Darstellung erübrigt.

Blutzucker.

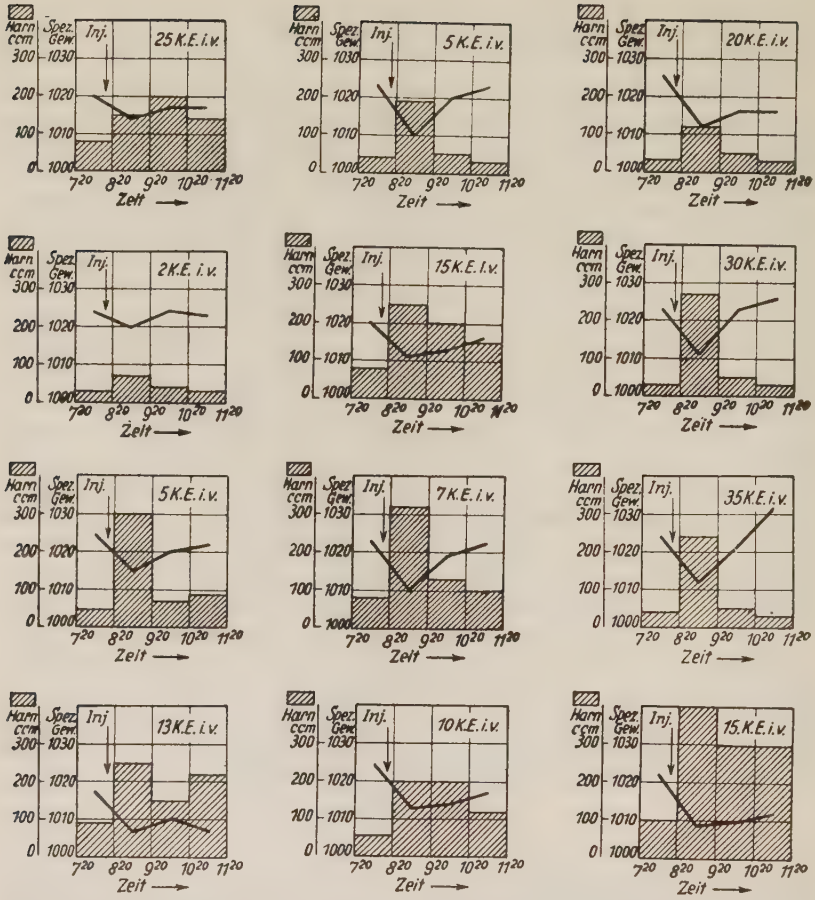
Die Bestimmungen wurden nach Hagedorn-Jensen durchgeführt.

Es ist bewiesen worden, daß das Padutin den Blutzuckerspiegel des Diabetikers sowohl nach intramuskulärer wie auch nach peroraler Zufuhr (10) senkt, wogegen der Blutzuckergehalt des Gesunden unbeeinflußt bleiben soll (9). Nach Straube (29) und Altenburger (30) wurde aber eine Senkung des Blutzuckers auch bei stoffwechselgesunden Patienten gefunden. Eine nochmalige Prüfung dieser Frage im Rahmen dieser Arbeit ergab in 30 Fällen ein negatives Resultat. Selbst das konzentrierte Präparat konnte bei intravenöser und intramuskulärer Injektion in keiner Dosis den Blutzuckerspiegel des Gesunden beeinflussen. In einem Falle fand sich in 3 Stunden nach der intravenösen Injektion von 20 K. E. eine Senkung um 25 mg%, in einem anderen Fall nach 5 K. E. i. v. eine Senkung um 23 mg% und bei einem dritten Patienten um 15 mg%. Da aber in diesen 3 Fällen auch im Leerversuch, also ohne Padutin, eine Senkung des Blutzuckerspiegels um 6—10 mg% erfolgte, so ist schwer zu entscheiden, ob die Abnahme des Blutzuckers nach Padutin allein auf dieses zurückzuführen ist. Jedenfalls kann von Hypoglykämie, die Straube und Altenburger bei gesunden Patienten nach Padutin beschrieben, in diesen 30 geprüften Fällen keine Rede sein. In einigen Fällen wurde sogar eine Steigerung des Zuckergehaltes um 8—10 mg% beobachtet. Es mag vielleicht Patienten mit einem labileren Blutzuckerspiegel geben, die auch auf Padutin leichter ansprechen. Aber bei diesen Untersuchungen wurden außer einer Patientin, die auf jede Kallikreininjektion mit einer relativ geringen Blutzuckersenkung reagierte (s. Kurve), keine solchen Personen gefunden.

Harnsekretion.

Sehr auffällig war die Wirkung des intravenös gegebenen Kallikreins auf die Harnsekretion, sowohl nach intravenöser wie auch nach intramuskulärer Injektion. Es ließ sich eine beträchtliche Diurese feststellen mit Herabsetzung des spezifischen Gewichtes. Die Patienten verspürten z. T. häufigeren Urindrang. Der Harn p. i. unterschied sich schon makroskopisch vom Normalurin durch seine hellere Farbe und sein geringeres Sediment. Der Harn wurde 1 Stunde ante inj. bis 3 Stunden post inj. stündlich gemessen (kein Katheterurin). Aus den Kurven sind nähere Werte ersichtlich.

Da es sich nicht um Katheterurin handelt, ließ sich die Harnsekretion nicht in der ersten und zweiten Phase der Blutdrucksenkung bestimmen. E. K. Frey und H. Kraut (4) beobachteten beim Hund in der ersten Phase eine deutliche Abnahme und bei größerer Dosis sogar Stillstand der Harnsekretion, in der zweiten Phase eine diuretische Wirkung. — Bei diesen Harnbestimmungen handelt es



sich aber um grob gemessene, stündlich gewonnene Harnmengen. Der Harn, der während der Kreislaufwirkung des Kallikreins sezerniert wurde, ist also nicht gesondert bestimmt worden, sondern wurde mit dem Gesamturin der ersten Stunde nach der Injektion gemessen. Wenn es also auch beim Menschen in der ersten Phase der Blutdrucksenkung eine Blockierung der Harnsekretion gibt, so geht doch aus den Kurven hervor, daß die diuretische Wirkung der zweiten Phase die erstere bei weitem überwiegt, zumal die vermehrte Harnsekretion meist noch 2—3 Stunden anhält. In 20 Fällen war die Diurese sehr beträchtlich (s. Kurven), in 8 Fällen trat gar keine vermehrte Harnausscheidung auf, in den übrigen Fällen war die Diurese mehr oder weniger von Bedeutung. — Im allgemeinen aber wurde die stärkste

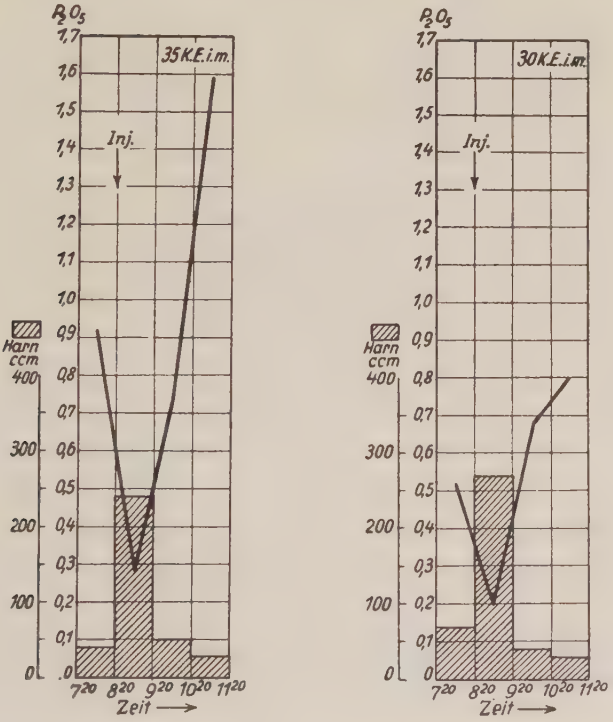
Wirkung bei intravenöser Injektion gefunden und zwar die Diurese steigend mit der Zahl der Einheiten. Jedoch konnte beobachtet werden, daß bei Ueberschreiten einer gewissen Dosis, die für die intravenöse Injektion bei 15 K. E., für die intramuskuläre Injektion bei 30 K. E. liegt, die diuretische Wirkung abnahm. So vermochten z. B. 20 K. E. i. v., 45, 75 und 90 K. E. i. m. verabreicht, keine erhöhte Harnsekretion mehr zu erzeugen. Das steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Abnahme der Blutdruckwirkung, die bei Verwendung solcher Mengen beobachtet wurde (s. oben).

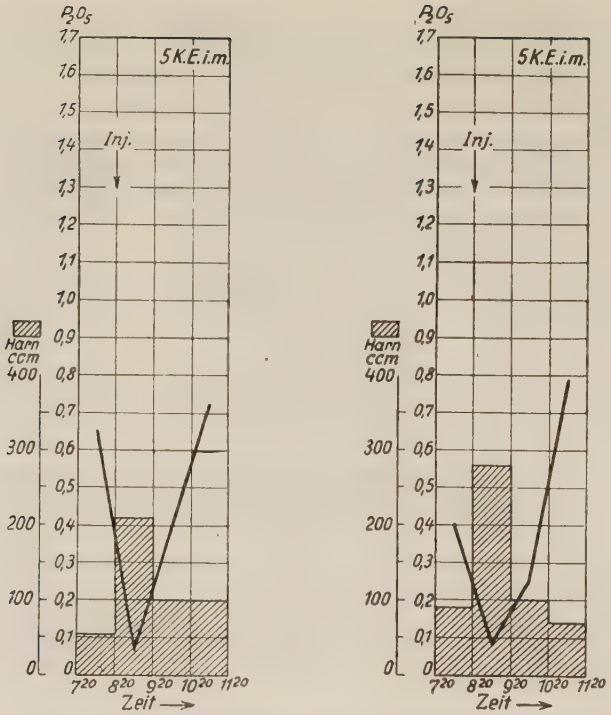
Alle verabreichten Kallikreinpräparate wirkten in gleicher Weise auf die Harnsekretion. Per os erzeugten auch 100 K. E. keine Diurese.

Phosphatbestimmung.

Methode von G. Embden (31).

Im Tierversuch wurde nach intravenöser Verabreichung von Kallikrein beobachtet, daß die Phosphatausscheidung im Harn völlig



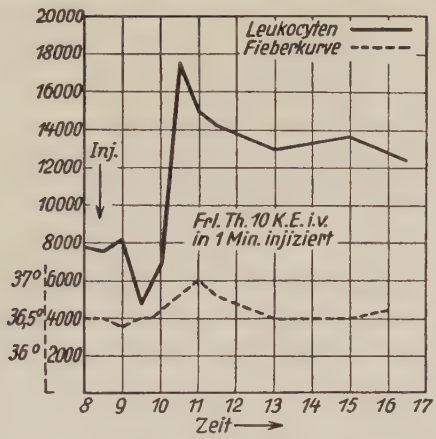


aufhörte (12). Um festzustellen, ob diese Veränderung auch beim Menschen auftritt, wurden die Phosphatwerte in einzelnen Harnproben vor und nach der Injektion geprüft. Der Phosphor wurde in 14 Fällen bestimmt, 12mal nach der Injektion des weniger konzentrierten, 2mal nach der Injektion des konzentrierten Präparates. Aus den Kurven ist ersichtlich, daß der P_2O_5-Gehalt in 1 ccm Harn nach der Injektion bedeutend abnimmt. Das könnte eine Blockierung des Phosphors vortäuschen. Da aber gleichzeitig eine beträchtliche Diurese besteht, so ist zwar die Konzentration des Harns herabgesetzt, aber die Menge des ausgeschiedenen Phosphors ist praktisch dieselbe wie im Normalurin. Der Phosphorgehalt ist also nur prozentual bedeutend erniedrigt, bezogen auf die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Harns bleibt er aber in normalen Grenzen.

D. Besprechung der Wirkungsunterschiede der verwendeten Kallikreinpräparate.

Es war sehr verwunderlich, daß die Verwendung von zwei Präparaten mit verschiedener Konzentration zu so wesentlich anderen Resultaten führte. Um diese Tatsache zu erklären, waren ergänzende Untersuchungen nötig.

Zunächst lag es nahe, lediglich die Konzentration des Kallikreins für die Wirkung verantwortlich zu machen. Es müßte also eine sehr langsame Injektion, bei der durch das in der Vene strömende Blut das Kallikrein sehr verdünnt wird, auch den Einfluß



bedeutend herabsetzen und schließlich nur noch die Wirkung des weniger konzentrierten Präparates erreicht werden. Umgekehrt müßte eine sehr schnelle Injektion des Kallikreins, das 5 K. E. in 1 ccm enthält, die gleiche Wirkung hervorrufen wie das konzentrierte. Es wurden also 10 K. E. vom konzentrierten Präparat = ⅓ ccm in 1 Minute injiziert. Der Erfolg war folgender: nach 1½ Stunde, also ½ Stunde später als bei den anderen Fällen, stellte sich ein Krankheitsgefühl ein, Frieren, aber kein Schüttelfrost, Kopfschmerz, Brechreiz und Appetitlosigkeit. Temperatur und Leukocyten stiegen, aber nicht so beträchtlich wie bei schneller Injektion (s. Kurve). Die Wirkung des Kallikreins wird also durch langsame Injektion abgeschwächt aber nicht aufgehoben. Gibt man das Kallikrein allerdings als Infusion, so wird seine aktuelle Wirkung gleich Null (4), da die Inaktivierung des Hormons eine Zeitreaktion ist. Jedenfalls wird durch die Geschwindigkeit der intravenösen Injektion sein Einfluß wesentlich mitbestimmt.

Nun wurde das nicht konzentrierte Präparat sehr schnell injiziert und zwar 15 K. E. = 3 ccm in 15 Sek. Erstaunlicherweise war die Wirkung dieselbe wie früher: es ergab sich keine Temperatursteigerung, kein Krankheitsgefühl, eine Leukocytose um 100 %. Folgerung: Die Kallikreinmenge ist in beiden Fällen die gleiche, die Geschwindigkeit der Injektion ist in letzterem Falle um das Vierfache größer, die Wirkung müßte also auch bedeutend stärker sein. Da sie aber weit hinter der Wirkung des langsam injizierten konzen-

trierten Kallikreins zurückblieb, auf die Temperatur keinen Einfluß ausübte, kann vielleicht angenommen werden, daß die Sterilisationsflüssigkeit, die dem Kallikrein beigefügt ist, die Wirkung herabsetzt.

In dem weniger konzentrierten Präparat sind, wie bereits erwähnt, 5 K. E. in 1 ccm; im konzentrierten Präparat sind 30 K. E. in 1 ccm, es ist also im letzteren nur der sechste Teil des Zusatzes gegenüber dem ersteren. Um den Einfluß des Zusatzes genauer zu prüfen, wurden Ampullen hergestellt, die kein Kallikrein sondern nur Desinfektionslösung enthielten. Dieses Präparat, in verschiedenen Mengen allein injiziert, übte außer einer geringen Leukocytose um 2000 keinen Einfluß auf die untersuchten Personen aus. Lag nun die Wirkungslosigkeit des Präparates von 5 K. E. pro ccm am Zusatz, so mußte sich auch aus dem konzentrierten Kallikrein durch sechsfache Verdünnung mit der Lösung ein wirkungsschwaches Präparat herstellen lassen. Es wurden also 15 K. E. des konzentrierten Padutins mit dem Zusatz auf 3 ccm verdünnt und intravenös verabreicht. Nun war die Wirkung aber wieder genau so, als wäre das Padutin nicht verdünnt, d. h., es trat wie früher bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 20 Sek. Schüttelfrost, Fieber, starke Leukocytose usw. ein. — Zu weiteren Untersuchungen wurde das konzentrierte Präparat mit physiologischer NaCl-Lösung auf das Sechsfache verdünnt, ein anderes Mal wurde vor der Injektion so viel Venenblut aufgezogen, daß das Padutin in der Spritze die Konzentration des weniger starken Präparates hatte. Aber immer war der Erfolg, als wäre das Kallikrein in konzentrierter Form verabreicht, d. h., es trat immer Fieber und Leukocytose auf, die graduell nur von der Geschwindigkeit der Injektion abhingen.

Es muß also angenommen werden, daß das Kallikrein des unkonzentrierten Präparates bei der Fabrikation irgend eine noch unbekannte Veränderung erfahren hat, die seine Wirkung so bedeutend herabsetzt. Das Präparat dagegen, das 30 K. E. in 1 ccm enthält, wird immer, ob man es nun verdünnt oder nicht, die oben beschriebene besondere Wirkung ausüben. Es wird zu einer endgültigen Klärung dieser Wirkungsunterschiede der beiden Präparate eine neue chemische Untersuchung derselben erforderlich sein. Es ist nicht anzunehmen, daß das unkonzentrierte Kallikrein verdorben war, da erstens die Kreislaufwirkung ganz typisch verlief und zweitens Präparate aus verschiedenen Sendungen verwendet wurden.

Literaturverzeichnis.

(1) E. K. Frey: „Die Kreislaufwirkung eines neuen von der Niere ausgeschiedenen Stoffes". Arch. f. klin. Chirurg. 148, 643 ff. (1927).

(2) E. K. Frey: „Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Kreislaufhormons." Arch. f. klin. Chirurg. 157, 399 ff. (1929).

(3) E. K. Frey: „Ueber ein neues inneres Sekret des Pankreas, das Kreislaufhormon Kallikrein, und seine therapeutische Verwendung." Deutsche Ztschr. f. Chirurg. 233, 192 ff. (1931).

(4) E. K. Frey u. H. Kraut: „Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung." Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 133, 1 ff. (1928).

(5) E. K. Frey, H. Kraut u. E. Bauer: „Ueber ein neues Kreislaufhormon." Zeitschr. f. physiol. Chemie, 175, 97 (1928).

(6) E. K. Frey, H. Kraut u. F. Schultz: „Ueber eine neue innersekretorische Funktion des Pankreas". Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 158, 334, (1930).

(7) E. K. Frey, H. Kraut u. E. Werle: „Der Nachweis des Kreislaufhormons der Pankreasdrüse." Zeitschr. f. physiol. Chemie 189, 97 (1930).

(8) E. K. Frey: „Zur Deutung der reaktiven Hyperämie". Münch. Med. Wchschr. 28, 1179, (1930).

(9) H. Herbig: „Ueber die blutzuckersenkende Wirkung des Kallikreins." Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 167, 555 ff. (1932).

(10) E. K. Frey, H. Kraut u. E. Werle: „Ueber die blutzuckersenkende Wirkung des Kallikreins." Klin. Wchschr. 20, 846 ff. (1932).

(11, 12, 13) A. Szakall: „Morphologische Veränderungen nach intravenöser Kallikreinzufuhr als Ursache der Wirkungen auf den Stoffwechsel." Biochem. Ztschr. 269, 92 (1934).

(14) F. Kaufmann: „Pathologie des arteriellen Blutdruckes." Handb. d. norm. u. path. Physiol. VII/2, 1340 ff.

(15) R. Kohn u. E. Pick: „Ueber die Aenderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate." Pflüger's Arch. Bd. 184, 79 (1920).

(16) J. Bauer u. A. Fröhlich: „Die Wirkung von Gefäßmitteln nach Adrenalinvergiftung." Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 84, 33 (1918).

(17) K. Zipf: „Zur Kreislaufwirkung des frisch defibrinierten Blutes." Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 167, 621 (1932).

(18) K. Zipf u. E. Wagenfeld: „Ueber die pharmakologische Wirkung des frisch defibrinierten Blutes." I. Mitteilung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 150, 70 (1930).

(19) F. A. Hartman, J. J. Evans, H. G. Walker: „Control of Capillaries of Skeletal Muskle." Amer. J. Physiol. 90, 668 (1928).
(20) H. H. Dale u. P. P. Laidlaw: „Histmine Shock." Journ. of Physiol. 52, 355 (1919).
(21) K. Zipf u. W. Giese: „Ueber die Wirkung adenosinartiger Stoffe und einiger Organextrakte auf die Kapillaren." Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 171, 11 (1933).
(22) H. Kraut, E. K. Frey u. E. Werle: „Ueber die Inaktivierung des Kallikreins." Ztschr. f. Physiol. Chem. 192, 1 ff. (1930).
(23) R. Friedländer: „Die Wirkung des Kallikreins auf die Gefäße." Inaugural-Dissertation, Düsseldorf (1931).
(24) W. Feldberg u. E. Schilf: „Histamin." Berlin: Jul. Springer (1930).
(25) K. Zipf u. E. Wagenfeld: siehe unter 18.
(26) v. Scily: Unveröffentlichte Versuche.
(27) Bietty u. v. Scily: „Ueber die Wirkung von Harn und verwandten Stoffen mit blutdrucksenkenden Eigenschaften auf das Auge bei parenteraler Einführung." Klin. Mbl. f. Augenheilkunde 87, 618.
(28) Hashimoto: „„Transient sharge in the auriculoventricular condition following the injection of histamin." Arch. of internat. med. Bd. 35. S. 609 (1925).
(29) G. Straube: Ueber die blutzuckersenkende Wirkung des Padutins." Dtsch. Arch. f. klin. Med. 175, 221, (1933).
(30) E. Altenburger: „Ueber die Einwirkung des Padutins auf den Blutzuckerspiegel des gesunden Menschen." Klin. Wchschr. 12, Nr. 20 (1933).
(31) G. Embden: Ztschr. f. physiol. Chem. 113, 138 (1921).

Lebenslauf.

Am 14. November 1908 wurde ich als Tochter des Reichsbahn-Amtmanns Heinrich Sackers und seiner Ehefrau Philomene geb. Kremer zu Essen geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf das katholische Oberlyzeum in Essen und bestand dort am 22. Februar 1929 die Reifeprüfung. Seitdem habe ich mich dem medizinischen Studium gewidmet. Ich besuchte die Universitäten in Würzburg und Münster i. W., wo ich am 23. Juli 1931 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die klinischen Semester verbrachte ich in Wien, Berlin und Düsseldorf und bestand dort am 11. Dezember 1934 das medizinische Staatsexamen. Von September 1933 bis Mai 1934 habe ich vorliegende Arbeit in der chirurgischen Klinik unter Leitung des Herrn Professor Dr. Frey in Düsseldorf ausgeführt. Seit dem 15. Dezember 1934 arbeite ich als Medizinalpraktikantin auf der chirurgischen Abteilung des Herrn Professor Dr. Düttmann am Elisabeth-Krankenhaus in Essen.